



DERLEME / REVIEW

Sheehan sendromu

Sheehan syndrome

Duygu Duman¹, Ahmet Işık¹, İdil Tanıkoğulları¹, Fırat Ongun¹, Mehtap Evran²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

The pituitary enlarges due to the effect of the increased estrogen hormone during pregnancy so the sensitivity of the pituitary gland to hypovolemia and bleeding also increases during this period. Sheehan syndrome is complete or partial pituitary insufficiency due to pituitary necrosis resulting from excessive bleeding and hypovolemia during or after delivery. Depending on the degree of pituitary damage, symptoms can occur acutely or chronically. The first symptoms are absence of lactation after delivery and the menstrual cycles do not start again. Also, depending on the deficiency of other pituitary hormones, patients may apply to the clinic or emergency room with different signs and symptoms. Although Sheehan syndrome is a rare health problem in developed countries, it is an ongoing problem in underdeveloped and developing countries due to inadequate postpartum care conditions. Early diagnosis and appropriate treatment are very important to reduce morbidity and mortality in these patients.

Keywords: Sheehan syndrome, postpartum hemorrhage, pituitary failure

Öz

Gebelikte artan östrojen hormonunun etkisiyle hipofiz bezinde büyüme meydana geldiğinden, bu dönemde hipofiz bezinin hipovolemi ve kanamaya duyarlılığı da artmaktadır. Sheehan sendromu; doğum sırasında veya sonrasında aşırı kanama ve hipovolemi sonucu ortaya çıkan hipofiz nekrozuna bağlı gelişen, tam veya kısmi hipofiz yetmezliğidir. Hipofiz hasarının derecesine göre belirtiler akut ya da kronik olarak ortaya çıkabilmektedir. İlk belirtiler doğum sonrasında laktasyonun olmaması ve menstrüel siklusların tekrar başlamamasıdır. Ayrıca diğer hipofiz hormonlarının eksikliğine bağlı olarak farklı belirti ve bulgularla hastalar kliniğe veya acile başvurulabilmektedir. Sheehan sendromu, gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir sağlık sorunu olmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde postpartum bakım şartlarındaki yetersizlik nedeniyle devam eden bir sorundur. Erken konulan teşhis ve uygun yapılan tedavi bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Sheehan sendromu, postpartum kanama, hipofiz yetmezliği

GİRİŞ

Hipofiz yetmezliği (hipopituitarizm) hipofiz hormonlarının bir veya daha fazlasının eksik olmasıdır. Nedenleri primer ya da sekonder olabilmektedir. Primer nedenler ön hipofiz bezinin harabiyeti sonucu oluşurken, sekonder nedenler ise hipotalamustan salgılanan uyarıcı faktörlerin eksikliği sonucu hipofiz bezinin uyarılmamasına bağlı gelişmektedir. Hipopituitarizmin nedenleri arasında büyük hipofiz tümörleri, kraniyofarenjioma gibi invaziv nedenler; postpartum nekroz (sheehan

sendromu), hipofizer apopleksi gibi infarktüse bağlı nedenler; sarkoidoz, hemokromatozis gibi infiltratif hastalıklar; lenfositik hipofizitis gibi immünolojik nedenler; GH eksikliği, LH eksikliği, FSH eksikliği gibi izole nedenler; cerrahi, radyasyon maruziyeti veya ilaçlar gibi nedenler yer almaktadır¹.

Sheehan sendromu (postpartum hipopituitarizm) doğum sırasında veya sonrasında aşırı kanama ve hipovolemi nedeni ile hipofiz bezinin yeterince kanlanamaması sonucu gelişen hipofiz nekrozudur. Empty sella sendromunun önemli bir nedenidir².

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Duygu Duman, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: duygodumaann@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 17.05.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.07.2021

Gebelikte östrojen etkisiyle boyutları büyüyen hipofiz bezi iskemi ve nekroza daha duyarlı hale gelmektedir. Posterior hipofiz, inferior hipofizeal arter ile beslenir ve kollateral dolaşım nedeni posteriör hipofizde iskemi görülme riski daha azdır. Anterior hipofizin ise kendine ait bir arteri yoktur, hipotalamohipofizer portal sistem ile beslenir ve iskemiye yatkınlığı daha fazladır. Bu sebeple anterior hipofiz, posterior hipofize göre daha çok etkilendir.

TANISI

Sheehan sendromunda hipofiz bezinde izole hormon eksikliğinden panhipopituitarizme kadar değişik derecelerde etkilenmeler gözlenebilir. Sheehan sendromu tanısı için öncelikle klinik belirti ve bulguların akla gelmesi ve sorgulanması gereklidir. Postpartum kanama öyküsünün olması, laktasyonun olmaması, adet döngüsünün doğumdan sonra tekrar başlamaması, hipotiroidi ve hipoglisemi belirti ve bulguları teşhiste önemli ipuçlarıdır. Belirtiler hemen ortaya çıkabileceği gibi yıllar sonra da ortaya çıkabilir³. Tedavilerdeki gelişmelerden dolayı gelişmiş ülkelerde hipofiz yetmezliğinin nadir nedenlerindedir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde ise hipofiz yetmezliğinin yaygın nedenlerinden biridir⁴.

Hastalığın tanısı; detaylı bir anamnez, fizik muayene, klinikle ilişkili hormon eksiklikleri, radyolojik incelemeler ve gerekirse hipofiz stimülasyon testleri ile konulmaktadır. Laboratuvar testi olarak hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, FSH, LH, prolaktin, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu bakılmalıdır. Hipotalamohipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesinde İnsülin Tolerans Testi altın standart kabul edilir ve kontrendike olmayan hastalarda tanıda kullanılır⁵.

Sheehan sendromunda normositer normokrom anemi, trombositopeni, pansitopeni, kazanılmış faktör VIII ve von Willebrond faktör yetmezliği gibi hematolojik problemlerin bulunması yaygın olarak görülür⁶.

Sheehan sendromuna bağlı olarak oluşan hipotiroidizmde TSH seviyeleri anormal olarak normal ya da normalden yüksek olabilir⁷. TSH'ın ritmik salgılanması bozulur ve tonik bir şekilde salgılanmaya başlar. Biyolojik aktivitesi azalır. TRH stimülasyonuna azalmış TSH cevabı alınır⁸.

Hastalar akut hipofiz yetmezliği ile acile gelebilir veya kronik hipofiz yetmezliği belirti ve bulgularıyla yıllarca tanı almadan hayatını idame ettirebilir. Ancak

tanı almayan bu hastalar herhangi bir stres durumunda (travma, operasyon, enfeksiyon gibi) glukokortikoid eksikliğine bağlı olarak adrenal yetmezlik tablosu (hipotansiyon, hipoglisemi) ile karşımıza gelebilmektedir. Sekonder hipotiroidili bazı hastalar miksödem tablosu ile acile başvurabilmektedir. Klinik şüphe durumunda ön hipofiz hormonlarının ölçülmesi ve bir takım dinamik endokrinolojik testlerin yapılması gereklidir. Tablo 1'de Sheehan sendromu düşünülen hastalarda yapılabilecek testler gösterilmiştir^{9,10}.

Tablo 1. Hipopituitarizm tanısal testler

Hormon	Testler
Growth Hormon	İnsülin Tolerans Testi, GHRH Testi, L-DOPA Testi
Prolaktin	TRH Testi
ACTH	İnsülin Tolerans Testi, Metirapon Testi, ACTH Stimülasyon Testi
FSH/LH	Gnrh Testi
Kombine anterior pituitier test	

KLİNİK

Hastalar çoğunlukla asemptomatik seyredirler. Oluşan hasarın derecesine göre tek hormon eksikliğinden tüm hormonların eksikliğine (panhipopituitarizm) kadar çeşitli klinik tablolarla başvurabilirler. Hipofiz bezi yetmezliğine bağlı semptom ve bulguların ortaya çıkması için anterior hipofiz bezinin %75'inden fazlasının çalışamaz hale gelmesi gerekir. Klinik, ön hipofiz hormonlarının (FSH, LH, Prolaktin, GH, ACTH, TSH) yetmezliğine bağlı semptom ve bulgularla kendini gösterir. Doğum sonrası masif hemorajisi olan gebelerin %32'sinde hipofiz yetmezliği geliştiği bildirilmiştir¹¹. Aşağıda ön hipofiz hormon eksikliğine bağlı olarak gelişen belirti ve bulgular sıralanmıştır:

Prolaktin eksikliği: Sheehan sendromunda ilk görülen bulgu genelde prolaktin hormon salgılamadaki bozukluğa bağlı postpartum dönemde anne sütünün yeteri kadar salgılanamaması ya da hiç oluşmamasıdır.

Gonadotropin eksikliği: Premenopozal kadınlarda menstruasyon düzensizliği ilk belirtidir. Oligomenore, amenore veya infertilite görülür. Pubik kıllanmada azalma da görülebilir.

Growth Hormon eksikliği: Abdominal obezite, kas kitlesinde azalma, güçsüzlük, egzersiz kapasitesinde

azalma, depresyon, sosyal izolasyon ve göz, ağız çevresinde ince kırışıklıklar görülebilir.

TSH eksikliği: Geç dönemlerde tiroid hormonlarında azalma ve adrenal yetersizlik ortaya çıkar. TSH eksikliğine bağlı hipotiroidi belirtileri (soğuk intoleransı, halsizlik, iştah azalması, depresif belirtiler) ortaya çıkabilir. ACTH eksikliği: Addison hastalığına benzer klinik bulgular gözlenebilir. Addison hastalığından farklı olarak ACTH eksik olduğu için hiperpigmentasyon görülmez. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı görülür. Hipopituitarizmde sık görülen bir elektrolit bozukluğu hiponatremidir¹². Hipopituitarizm arginin vazopressin sekresyonunu uyarak uygunsuz ADH salınımına neden olabilir. Uygunsuz ADH salınımı da hiponatremiye neden olabilir. Hem hipotiroidiye bağlı hem de glukokortikoid eksikliğine bağlı hiponatremi ortaya çıkabilir. Tablo 2'de Sheehan Sendromu belirti ve klinik bulguları gösterilmektedir.

Tablo 2. Sheehan sendromu belirti ve klinik bulguları

Laktasyonun olmaması ya da yetersizliği	Hipotiroidi belirti ve bulguları
Amenore/İnfertilite	Pelvik tüylenmede azalma
Güçsüzlük	Diyabetes İnsipidus
Yorgunluk	ACTH yetersizliği
Hipotansiyon	Kuru ve kırılğan saçlar
Meme atrofisi	Uterus atrofisi
Hipopigmentasyon	Suluk deri
Göz ve ağız etrafında ince kırışıklıklar	

TEDAVİSİ

Hipopituitarizmin tedavisinde altta yatan nedenin tedavisi önemlidir. Hipofiz veya hipotalamik hastalığı olan bireylerde saptanan hormon eksikliklerinin her birinin tedavisinin yapılması gerekir. Bu tedaviler endokrin tedaviler ya da altta yatan diğer nedenlerin tedavisi şeklindedir.

Sheehan sendromunun tedavisi eksik olan hormonu yerine koyma prensibine göre planlanmalıdır. Kortikotropin (ACTH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), lüteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) eksikliklerinin tedavileri birçok yönden bu hormonların hedef bezlerinin primer eksikliklerinin tedavisi ile aynıdır. Büyüme hormonu (GH) eksikliğinin tedavisi hipopituitarizme özgüdür. Sheehan sendromunda ACTH yetersizliği fazlasıyla dikkate alınması gereken bir durumdur ve acilen tedaviye başlanması gerekir. Özellikle ağır hastalarda

glukokortikoid tedavisine zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Kortikotropin (ACTH) eksikliğinin birincil sonucu kortizol eksikliğidir. Tedavi, normal kortizol salgılama modelini taklit edecek miktarda ve zamanlamada hidrokortizon verilmesinden oluşur. Primer adrenal yetersizlikten farklı olarak hastalarda genelde mineralokortikoid yetersizliği beklenmez, bu nedenle mineralokortikoid replasmanı gerekli değildir¹³.

TSH eksikliği, tiroksin (T4) eksikliği ile sonuçlanır ve T4 (levotiroksin) ile tedavi edilir. Serum TSH ölçümü, T4 replasmanının yeterliliği konusunda bir kılavuz olarak kullanılamaz. Bu yüzden T4 tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde serbest T4 ölçümü kullanılır. Santral hipotiroidizmi olan hastalarda levotiroksin tedavisine başlamadan önce genellikle bir ACTH stimülasyon testi ile hipofiz-adrenal fonksiyonu değerlendirilmelidir. Adrenal yetmezlik varsa, T4 ile birlikte glukokortikoid tedavisine başlanmalıdır¹⁴.

Gonadal hormonlardan; Luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) eksikliğinin tedavisinde östrojen replasman tedavisi esastır ve yeterli östrojen tedavisi ile sekonder seks karakterleri sürdürülür, osteoporoz önlenir, vazomotor semptomlar ortadan kalkar, hastanın kendisini iyi hissetmesi sağlanır. Östrojen tedavisine 45-50 yaşa kadar devam edilmelidir. Sheehan sendromu nedeniyle hipogonadizmi olan ve gebelik planlamayan kadınlar östradiol-progestin replasman tedavisi ile tedavi edilmelidir. Premenopozal kadınlarda cinsel fonksiyonların korunması, osteoporozun önüne geçilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için gonadokortikoidlere başlanmalıdır. Amaç mümkün olduğunca eksik olan hormonun fizyolojik olarak yerine konmasıdır¹⁴.

GH replasman tedavisi, GH eksikliği olan kişilerde vücut kütlesi, lipid profili ve dolaylı yoldan yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Sheehan sendromlu hastalarda insülin-like growth faktör-I (IGF-1) düzeyi daha düşüktür. Sheehan sendromlu hastalarda GH eksikliğinin etkileri, Sheehan sendromu dışındaki GH eksikliğine sahip hastalara göre daha fazla görülür ve tedavide göreceli olarak daha yüksek dozda GH'a ihtiyaç duyulur. GH eksikliği hafıza ile ilgili sorunlara, bilişsel sorunlara ve kardiyovasküler mortalitede artışla ilgili metabolik sendroma neden olduğundan tedavi edilmelidir. Tedavinin yüksek maliyeti ve yan etkileri gibi dezavantajlar nedeniyle GH replasman tedavisinin başlanacağı hastalar iyi

değerlendirilmelidir¹⁵. Tablo 3'de hipopituitarizm tedavisinde kullanılan ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo 3. Hipopituitarizm tedavisi

ACTH		Hidro Kortizon
TSH		L-Tiroksin
FSH/LH	Erkek	Testosteron enantat
	Kadın	Konjuge östrojen
GH		Soma halentotropin
Vazopressin		İntranazal vazopressin

SONUÇ

Son yıllarda Sheehan sendromu tanısı azalsa da halen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için önemli bir hipofiz yetmezliği nedeni olmaya devam etmektedir. Erken tanı ve yaklaşım için hastalığın klinik belirti ve bulgularını bilmek önem arz etmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: DD, AI, IT, FO, ME; Veri toplama: DD, AI, IT, FO, ME; Veri analizi ve yorumlama: DD, AI, IT, FO, ME; Yazı taslağı: DD, AI, IT, FO, ME; İçeriğin eleştirel incelenmesi: DD, AI, IT, FO, ME; Son onay ve sorumluluk: DD, AI, IT, FO, ME; Teknik ve malzeme desteği: DD, AI, IT, FO, ME; Süpervizyon: DD, AI, IT, FO, ME; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : DD, AI, IT, FO, ME; Data acquisition: DD, AI, IT, FO, ME; Data analysis and interpretation: DD, AI, IT, FO, ME; Drafting manuscript: DD, AI, IT, FO, ME; Critical revision of manuscript: DD, AI, IT, FO, ME; Final approval and accountability: DD, AI, IT, FO, ME; Technical or material support: DD, AI, IT, FO, ME; Supervision: DD, AI, IT, FO, ME; Securing funding (if available): n/a.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Şişman P, Öz Gül Ö. Erişkinde hipopituitarizmin tanı ve tedavisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;45: 225-229
- Ertürk E. Hipofiz görüntüleme yöntemleri. Türkiye Klinikleri. 2006;2:62-6
- Ishikawa K, Sohmiya M, Furuya H, Kato Y. A case of Sheehan's syndrome associated with severe anemia and empty sella proved 48 years after postpartum hemorrhage. Endocr J. 1995;42:803-809.
- Shivaprasad C. Sheehan syndrome: Newer advances. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15:203-207
- Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. Eur J Endocrinol. 1996;135:27-33. (
- Bayraktaroglu T, Colak N, Nalcaci M, Yenerel MN. Sheehan's syndrome associated with glanzmann's thrombasthenia: Case report and literature review. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008;116:549-553.
- Muller B, Trepp R, Diem P, Christ E. das Paradoxon der TSHErhöhung bei Sheehan-Syndrom. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127:2610-2612.
- Abucham J, Castro V, Maccagnan P, Vieira JG. Increased thyrotrophin levels and loss of the nocturnal thyrotrophin surge in Sheehan's syndrome. Clin Endocrinol. 1997;47:515-522.
- Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. Endocrine journal. 2003;50:297-301.
- Olgun ME, Ballı HT. Sheehan's syndrome with edema in optical neural sheaths: A case report. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2013;38:299-304.
- Barkan A. L. Pituitary atrophy in patients with Sheehan's syndrome. The American journal of the medical sciences, 1989;298:38-40..
- Koşuş A, Koşuş N, Çapar M. Yavaş gelişen Sheehan sendromu ve empty sella: Postpartum kanamanın nadir bir komplikasyonu. Fırat Tıp Dergisi. 2009;14:93-6.
- Altınok, A, Alıcıoğlu, B, Tekin, S, Çağlar, E. (2020). Akut Sheehan Sendromlu Bir Olguda Klinik ve Radyolojik Görüntüleme Bulgularının İrdelenmesi. Batı Karadeniz Tıp Dergisi, 4 (3), 186-191.
- Paşa S. Sheehan sendromlu hastalarda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve growth hormon dışı hormon replasman tedavisinin endotel fonksiyonlarına etkileri. Uzmanlık Tezi. Diyarbakır, Dicle Üniversitesi, 2006.
- Keleştimur F, Auernhammer C, Çolak R, Gomez JM, Molvalilar S, Koltowska-Haggström M, Jönsson PJ, Goth MI. The baseline characteristics and the effects of GH replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome as compared ton on-functioning pituitary adenoma. The Endocrine Society's 85th Annual Meeting 2003 Jun 19-22; Philadelphia, USA. 589.